

Chirale Liganden zur Anwendung in asymmetrischen Synthesen

Die vorliegende Erfindung betrifft Biarylbisphosphine und Zwischenprodukte davon. Weiterhin umfasst der Rahmen der Erfindung aus den Biarylbisphosphinen herstellbare Katalysatoren und deren Anwendung in asymmetrischen Synthesen.

- 5 Enantiomerangereicherte Biarylbisphosphine, wie insbesondere solche, die sich von substituierten Binaphthylen und Biphenylen ableiten, führen als Liganden von Übergangsmetallkomplex-Katalysatoren oft zu guter bis sehr guter Enantioselektivität (s. z.B. Helv. Chim. Acta 1988, 71, 897 - 929; Acc. Chem. Res. 1990, 23, 345 - 350; Synlett 1994, 501 - 503; Angew. Chem. 2001, 113, 40 - 75).
- 10 Sterische und elektronische Faktoren, die durch Art und Anordnung von Substituenten am Biaryl-System bzw. innerhalb der Phosphingruppen bestimmt werden, beeinflussen sowohl die Enantioselektivität als auch die Aktivität der aus solchen Liganden hergestellten Katalysatoren.

In Einzelfällen werden Rh- und Ru-Katalysatoren dieser Art für enantioselektive C=C-Doppelbindungsomerisierungen und für enantioselektive Hydrierungen industriell verwendet. Die Zahl 15 derartiger industrieller Prozesse ist bislang beschränkt, weil die Zahl der verfügbaren Liganden, die breit für eine größere Zahl von Substraten mit Erfolg eingesetzt werden können, klein ist. Vielmehr zeigen die umfangreichen Untersuchungen auf diesem Gebiet, dass wegen der prinzipiell vorhandenen Substratspezifität des oft für ein ganz bestimmtes Substrat "maßgeschneiderten" Katalysators schon geringfügige Veränderungen innerhalb der gleichen Substratgruppe die erforderliche Enantiomerenreinheit für ein sehr ähnliches Produkt nicht erreichen lassen.

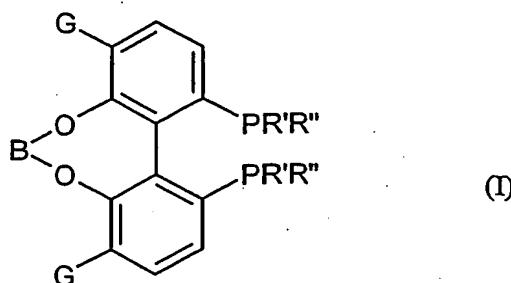
Aus J. Org. Chem. 2000, 65, 6223 - 6226, WO 01/21625 sind Vertreter einer neuen Gruppe von in 6,6'-Position überbrückten Biphenylbisphosphinen bekannt, die durch Variation der Länge der Alkylengruppierung innerhalb des Brückenelementes eine Anpassung der Katalysatoren, die aus diesen Liganden hergestellt werden, an bestimmte Substrate (hier: β -Ketoester) ermöglichen, so 25 dass optimierte Enantioselektivitäten erreicht werden. Als Resultat der im J. Org. Chem. Publizierten Untersuchung wird eine optimierte Enantioselektivität für einen Katalysator mit einem Liganden mit einer $-(CH_2)_4$ -Gruppierung als Brückenglied ("C4TunaPhos") beschrieben.

Unabhängig von den vorgenannten Publikationen wurde ein einzelner Vertreter dieser Liganden- 30 gruppe in EP-A 1 095 946 veröffentlicht.

Es besteht jedoch weiterhin das Bedürfnis, eine Gruppe von Liganden bzw. daraus herstellbaren Katalysatoren bereitzustellen, die sowohl ein allgemein hohes Niveau an Enantioselektivität und

Aktivität ermöglichen, als auch eine Anpassung an ein bestimmtes Substrat durch Variation der Substituenten am Ligandsystem in einfacher Weise zulassen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind nun Verbindungen der Formel (I),



5 in der

B für eine bivalente Gruppierung der Formel $-(\text{CHR}^1)_n-(\text{R}^2\text{C}=\text{CR}^3)-(\text{CHR}^4)_m$ steht, wobei R¹, R², R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl, vorzugsweise für C₁-C₆-Alkyl stehen, und n und m jeweils unabhängig voneinander für null oder eine ganze Zahl von 1 bis 8 stehen, wobei jedoch die Summe aus n und m 1 bis 8, vorzugsweise 2 oder 4 und besonders bevorzugt 2 beträgt, und in der weiterhin

10

G für Chlor oder Wasserstoff, bevorzugt für Wasserstoff und

R' und R" jeweils unabhängig voneinander für Aryl oder Alkyl stehen oder

in der

B für eine bivalente Gruppierung der Formel $-(\text{CHR}^1)_n-(\text{CR}^2\text{R}^3)_m-(\text{CHR}^4)_o$ steht, wobei R¹, R², R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl, vorzugsweise für C₁-C₆-Alkyl stehen, und n, m und o jeweils unabhängig voneinander für null oder eine ganze Zahl von 1 bis 8 stehen, wobei jedoch die Summe aus n, m und o 1 bis 8, vorzugsweise 3 oder 4, beträgt, und in der weiterhin G für Chlor und R' und R" jeweils unabhängig voneinander für Aryl oder Alkyl stehen.

15

20 Von der Erfindung sind sowohl die reinen Stereoisomere als auch beliebige Mischungen davon, wie insbesondere racemische Mischungen umfasst. Bevorzugt sind die stereoisomerenangereicherte Verbindungen der Formel (I) die eine Stereoisomerenreinheit von 95 % und mehr, besonders bevorzugt 99 % oder mehr aufweisen. Bei Verbindungen der Formel (I) die in zwei enantiomeren Formen auftreten können, ist dementsprechend ein ee von 90 % oder mehr

bevorzugt, besonders bevorzugt ein ee von 98 % und ganz besonders bevorzugt ein ee von 99 % oder mehr.

Im Rahmen der Erfindung können alle oben stehenden und im Folgenden aufgeführten, allgemeinen oder in Vorzugsbereichen genannten Restedefinitionen, Parameter und Erläuterungen 5 untereinander, also auch zwischen den jeweiligen Bereichen und Vorzugsbereichen in beliebiger Weise kombiniert werden.

Enantiomerenangereichert im Sinne der Erfindung bedeutet enantiomerenreine Verbindungen oder Mischungen von Enantiomeren einer Verbindung, in denen ein Enantiomer in einem Enantiomerenüberschuss, im Folgenden auch ee (enantiomeric excess) genannt, im Vergleich zum anderen 10 Enantiomer vorliegt. Bevorzugt beträgt dieser Enantiomerenüberschuss 10 bis 100 % ee, besonders bevorzugt 80 bis 100 % ee und ganz besonders bevorzugt 95 bis 100 % ee.

Die Begriffe Stereoisomer bzw. stereoisomerenangereichert werden in Analogie für Verbindungen verwendet bei denen auch Diastereomere auftreten können.

Alkyl steht beispielsweise für unverzweigte, verzweigte, cyclische oder acyclische C₁-C₁₂-15 Alkylreste, die entweder nicht oder zumindest teilweise durch Fluor, Chlor, oder unsubstituiertes oder substituiertes Aryl, oder C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein können. Besonders bevorzugt steht Alkyl für verzweigte, cyclische oder acyclische C₁-C₁₂-Alkylreste, die nicht weiter substituiert sind.

Aryl steht beispielsweise für carbocyclische aromatische Reste mit 6 bis 18 Gerüstkohlenstoffatomen oder heteroaromatische Reste mit 5 bis 18 Gerüstkohlenstoffatomen, in denen keines, 20 ein, zwei oder drei Gerüstkohlenstoffatome pro Cyclus, im gesamten Molekül mindestens jedoch ein Gerüstkohlenstoffatom, durch Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, substituiert sein können. Weiterhin können die carbocyclischen aromatischen Reste oder heteroaromatische Reste mit bis zu fünf gleichen oder verschiedenen Substituenten pro 25 Cyclus substituiert sein, ausgewählt aus der Gruppe freies oder geschütztes Hydroxy, Iod, Brom, Chlor, Fluor, Cyano, freies oder geschütztes Formyl, C₁-C₁₂-Alkyl wie zum Beispiel Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, Cyclohexyl, n-Hexyl, n-Octyl oder iso-Octyl, C₆-C₁₂-Aryl, wie zum Beispiel Phenyl, C₁-C₆-Alkoxy, Tri(C₁-C₆-alkyl)siloxyl wie zum Beispiel Trimethylsiloxyl, Triethylsiloxyl und Tri-n-butylsiloxyl.

30 Beispiele für carbocyclische aromatische Reste mit 6 bis 18 Gerüstkohlenstoffatomen sind zum Beispiel Phenyl, Naphtyl, Phenanthrenyl, Anthracenyl oder Fluorenyl, heteroaromatische Reste mit 5 bis 18 Gerüstkohlenstoffatomen in denen keines, ein, zwei oder drei Gerüstkohlenstoffatome

pro Cyclus, im gesamten Molekül mindestens jedoch ein Gerüstkohlenstoffatom, durch Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, substituiert sein können sind beispielsweise Pyridinyl, Oxazolyl, Thiophen-yl, Benzofuranyl, Benzothiophen-yl, Dibenzofuran-yl, Dibenzothiophen-yl, Furanyl, Indolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, 5 Thiazolyl, Triazolyl oder Chinolinyl.

Geschütztes Formyl steht im Rahmen der Erfindung für einen Formyl-Rest, der durch Überführung in ein Aminal, Acetal oder ein gemischtes Aminalacetal geschützt ist, wobei die Aminale, Acetale und gemischten Aminalacetale acyclisch oder cyclisch sein können.

Geschütztes Hydroxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Hydroxy-Rest, der durch 10 Überführung in ein Acetal, Carbonat, Carbamat oder Carboxylat geschützt ist. Beispiele dafür sind die Überführung in ein Tetrahydropyranyladdukt, in ein Benzyloxycarbonyl-, Allyloxycarbonyl- oder ein Tert.-Butyloxycarbonyl-Derivat.

Im Folgenden werden die Vorzugsbereiche für Verbindungen der Formel (I) definiert.

R¹, R², R³ und R⁴ stehen bevorzugt jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, 15 Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl und n-Pentyl, besonders bevorzugt für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl sowie ganz besonders bevorzugt jeweils identisch für Wasserstoff.

R' und R'' stehen bevorzugt jeweils unabhängig voneinander, weiter bevorzugt jeweils identisch für C₃-C₈-Alkyl oder C₅-C₁₀-Aryl, das nicht, einfach oder mehrfach mit Resten substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe Chlor, Fluor, Cyano, Phenyl, C₁-C₆-Alkoxy und 20 C₁-C₆-Alkyl, besonders bevorzugt für Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptenyl, Phenyl, o-, m-, p-Tolyl, 3,5-dimethylphenyl, 3,5-Di-tert.-butylphenyl, 3,5-Dimethyl-4-Methoxyphenyl, 3,5-Di-tert.-butyl-4-methylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-, 3-Furyl, 2-, 3-Thiophen-yl, 2-N-Methyl-pyrrolyl, N-Methyl-2-indolyl und 2-Thiazolyl.

25 Als besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (I) seien genannt:

(R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-phenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-cyclohexyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethylphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-4-fluorphenyl)phos- 30

phin sowie (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endoxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butylphenyl)phosphin sowie die entsprechenden trans-Verbindungen, wobei die genannten cis-Verbindungen bevorzugt sind sowie

(R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-phenyl)phosphin,
 5 (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-cyclohexyl)phosphin;
 (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethylphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-4-fluorophenyl)phosphin sowie (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butylphenyl)phosphin, die stereoisomeren (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenylphosphine], die stereoisomeren (R) und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphine) sowie beliebige Mischungen der Enantiomeren.

10 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können beispielsweise in analoger Weise zu an sich bekannten Verfahren hergestellt werden, die für die Synthese von in 6,6'-Position überbrückten Biphenylbisphosphinen bereits beschrieben worden sind

So kann man beispielsweise aus 5,5'-Dichlor-6,6'-dimethoxybiphenyl-2,2'-diyl]bisphosphin oder analogen Verbindungen durch Etherspaltung die entsprechenden 6,6'-Dihydroxybisphosphine erhalten, die anschließend durch Behandlung mit Verbindungen der Formel (II)



in der

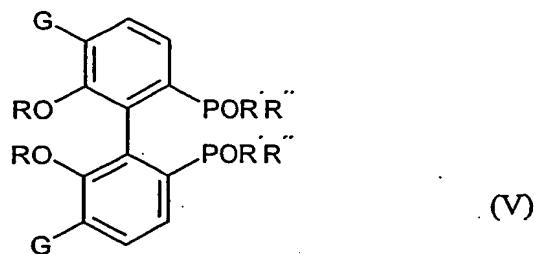
B die in der Legende von Formel (I) angegebene Bedeutung und Vorzugsbereiche besitzt und in der

25 X^1 und X^2 jeweils unabhängig voneinander für Chlor, Brom oder Jod stehen, unter an sich bekannten Bedingungen (s. z.B. J. Org. Chem. 2000, 65, 6224) zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) umgesetzt werden.

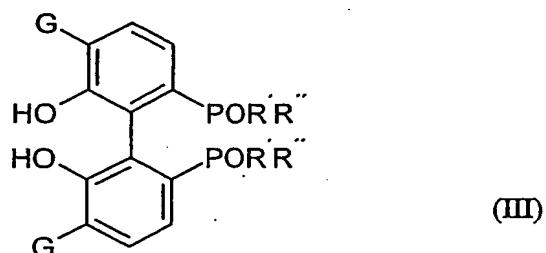
Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) geht man vorzugsweise so vor, dass

in einem Schritt a)

Verbindungen der Formel (V)

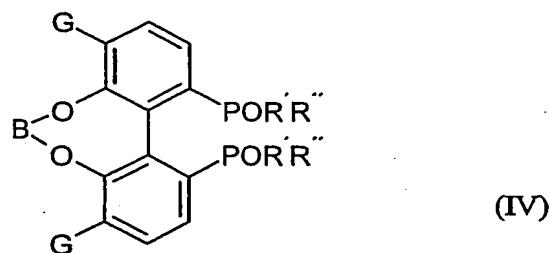


durch Etherspaltung in Verbindungen der Formel (III) überführt werden,



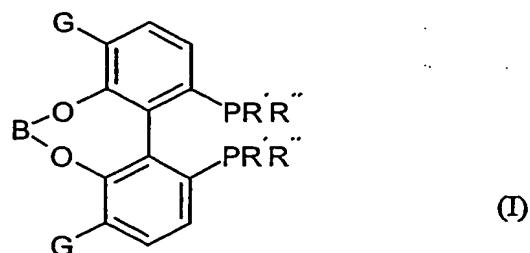
5 in einem Schritt b)

die Verbindungen der Formel (III) durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel (II) in Gegenwart von Base zu Verbindungen der Formel (IV) umgesetzt werden,



und in einem Schritt c)

10 die Verbindungen der Formel (IV) zu Verbindungen der Formel (I) reduziert werden,



wobei B, G, R' und R'' die gleichen Bedeutungen und Vorzugsbereiche besitzen, die oben unter den Formeln (I) und (II) bereits definiert worden sind.

R steht in Formel (V) für C₁-C₆-Alkyl.

Sofern nicht bereits enantiomerangereicherte Verbindungen der Formel (V) zur Herstellung von 5 Verbindungen der Formel (I) eingesetzt werden, lassen sich vorzugsweise die Verbindungen der Formel (IV) in an sich bekannter Weise beispielsweise durch Umsetzung mit einem chiralen Hilfsreagenz oder durch kontinuierliche oder diskontinuierliche Chromatographie bei Enantiomeren an einem chiralen Säulenmaterial in die Stereoisomeren auftrennen.

Die Etherspaltung gemäß Schritt a) kann beispielsweise in an sich bekannter Weise durch 10 Umsetzung mit BBr₃ und anschließender Behandlung mit Wasser erfolgen.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel (III) mit Verbindungen der Formel (II) gemäß Schritt b) wird bevorzugt in organischem Lösungsmittel in Gegenwart von Basen durchgeführt.

Als Lösungsmittel eignen sich insbesondere Alkohole, wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol, Ethylenglykol oder Ethylenglykolmonomethylether und amidische Lösungsmittel wie 15 z.B. N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid oder N-Methylpyrrolidon oder Mischungen der genannten Lösungsmittel.

Als Basen können beispielsweise Alkali- und Erdalkali-Verbindungen wie Oxide, Hydroxide, Carbonate oder Alkoholate verwendet werden, beispielsweise seien genannt: Calciumoxid, Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat oder Natriummethanolat. Es ist auch möglich, tertiäre Amine 20 wie z.B. Triethylamin oder Tributylamin als Basen einzusetzen.

Das molare Verhältnis zwischen eingesetzter Verbindung der Formel (III) und Verbindung der Formel (II) liegt vorzugsweise zwischen 1:1 und 1:4; i.A. genügt auch für eine vollständige Umsetzung ein geringfügiger Überschuss an Verbindung der Formel (II). Die Base wird vorzugsweise in mindestens äquivalenter Menge zur Verbindung der Formel (III) eingesetzt. Bei 25 der Verwendung von im Lösungsmittel unlöslichen Basen, beispielsweise von Kaliumcarbonat in DMF, ist es zweckmäßig, die vier- bis zehnfache molare Menge zu verwenden und gleichzeitig für eine intensive Durchmischung der Suspension zu sorgen.

Die Reaktion gemäß Schritt b) kann auch in einem zweiphasigen System ausgeführt werden, wobei 30 als nicht-wässrige Phase Lösungsmittel eingesetzt werden, in denen das entstehende Produkt der Formel (IV) zumindest überwiegend löslich ist, dafür eignet sich beispielsweise Dichlormethan. Es ist zweckmäßig, bei dieser Variante der Umsetzung Phasentransferkatalysatoren wie z.B. quatäre

Ammonium- oder Phosphinsalze und Tetrabutylammoniumsalze zu verwenden. Bevorzugt sind Tetrabutylammoniumsalze.

Die Reaktionstemperatur bei der Umsetzung von Verbindungen der Formel (III) zur Herstellung der Verbindungen der Formel (IV) kann beispielsweise im Bereich von etwa 20°C bis 100°C, 5 vorzugsweise im Bereich von 20°C bis 80°C, liegen.

Die Reduktion der Verbindungen der Formel (IV) zu den Verbindungen der Formel (II) gemäß Schritt c) wird vorzugsweise nach an sich bekannten Methoden durchgeführt, beispielsweise durch Umsetzung mit Trichlorsilan in inerten Lösungsmitteln wie Toluol oder Xylol und in Gegenwart von tertiären Aminen wie Tri-n-butylamin bei Rückflusstemperatur, (s. z.B. EP-A 398 132, EP-A 10 749 973 sowie EP-A 926 152).

Weiterhin können die erfundungsgemäßen Verbindungen der Formel (IV) in denen der Substituent in 6,6'-Stellung ein Alkendiyl-Rest ist auch dadurch hergestellt werden, dass die Verbindungen der Formel (III) mit der vorstehend genannten Bedeutung zunächst

15 • mit einer Verbindung der Formel (VIa) oder (VIb) oder sukzessive mit zwei verschiedenen Verbindungen der Formeln (VIa) und (VIb)

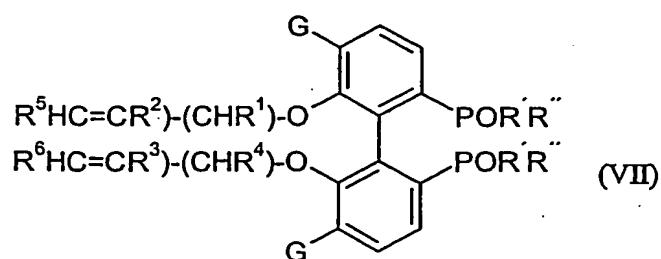


in denen X^3 und X^4 jeweils für Chlor, Brom, Iod oder ein Sulfonat, bevorzugt für Chlor, Brom oder Iod stehen und

20 R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben stehend genannte Bedeutung einschließlich der Vorzugsbereiche besitzen und

R^5 und R^6 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl stehen

zu Verbindungen der Formel (VII) umgesetzt werden



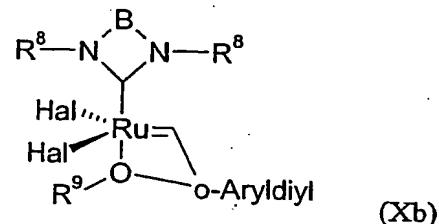
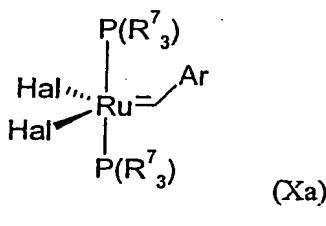
und

die Verbindungen der Formel (VII) dann in Gegenwart eines Olefin-Metathesekatalysators in Verbindungen der Formel (IV) überführt werden.

Die Verbindungen der Formel (IV) können dann in oben beschriebener Weise zu den 5 Verbindungen der Formel (I) reduziert werden.

Für die Umsetzung der Verbindungen der Formel (III) mit Verbindungen der Formel (VIa) und oder (VIb) gelten die für Schritt b) des erstgenannten Verfahren beschriebenen Lösungsmittel, Temperaturen, Molverhältnisse und sonstigen Reaktionsparameter in gleicher Weise.

Für die Umsetzung der Verbindungen der Formel (VII) zu Verbindungen der Formel (IV) eignen 10 sich als Olefin-Metathesekatalysatoren insbesondere Ruthenium-Carben-Komplexe. Bevorzugte Ruthenium-Carben-Komplexe sind beispielsweise solche der Formeln (Xa) und (Xb)



wobei in Formel (Xa)

Ar für Aryl, Hal für Chlor, Brom oder Iod und R^7 jeweils unabhängig für $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -Alkyl, $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ -Aryl oder $\text{C}_6\text{-C}_{13}$ -Arylalkyl steht

15 Und wobei in Formel (Xb)

o-Aryldiyi für einen ortho-divalenten $\text{C}_5\text{-C}_{24}$ -Arylrest steht, der weiterhin bis zu vier Reste tragen kann, wie sie bereits für Aryl obenstehend definiert worden sind, Hal für Chlor, Brom oder Iod, B für gegebenenfalls ein- oder zweifach durch $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -Alkyl, $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ -Aryl oder $\text{C}_6\text{-C}_{13}$ -Arylalkyl substituiertes 1,2-Ethandiyl- oder 1,2-Ethendiyl und R^8 jeweils unabhängig für $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -Alkyl, $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ -Aryl oder $\text{C}_6\text{-C}_{13}$ -Arylalkyl steht.

Das letztgenannte Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IV) ist ebenso von der Erfindung umfasst, wie die zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) benötigten Verbindungen der Formeln (IV) und (VII) und zwar sowohl in Form ihrer reinen Stereoisomeren als auch in beliebigen Mischungen davon wie insbesondere der racemischen Mischung.

25 Als Verbindungen der Formel (VII) seien genannt:

(R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(bis-allyloxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-cyclohexyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(bis-allyloxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(bis-allyloxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethylphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(bis-allyloxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(bis-allyloxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-4-fluorphenyl)phosphinoxid sowie (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(bis-allyloxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butylphenyl)phosphinoxid.

Als Verbindungen der Formel (IV) seien genannt:

(R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-en-dioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-cyclohexyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-en-dioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-en-dioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethylphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-en-dioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-en-dioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-4-fluorphenyl)phosphinoxid sowie (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-en-dioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butylphenyl)phosphinoxid sowie die jeweiligen trans-Verbindungen, wobei die cis-Verbindungen bevorzugt sind sowie (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-cyclohexyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethylphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butylphenyl)phosphinoxid, die stereoisomeren (R)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxide), die stereoisomeren (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxide) sowie beliebige Mischungen der Enantiomeren.

Die Verbindungen der Formel (I), vorzugsweise in stereoisomerenangereicherter Form, eignen sich insbesondere als Liganden für die Herstellung von Übergangsmetallkomplexen, die als Katalysatoren für Verfahren zur Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen verwendet werden können.

Die Vorzugsbereiche für Verbindungen der Formel (I) gelten im Folgenden in gleicher Weise wie oben beschrieben.

Daher sind von Erfindung sowohl Übergangsmetallkomplexe enthaltend Verbindungen der Formel (I) umfasst, als auch Katalysatoren, die die erfindungsgemäßen Übergangsmetallkomplexe enthalten.

Bevorzugte Übergangsmetallkomplexe sind dabei solche, die durch Umsetzung von Verbindungen 5 der Formel (I) in Gegenwart von Übergangsmetallverbindungen erhältlich sind.

Bevorzugte Übergangsmetallverbindungen sind Verbindungen von Rhodium, Iridium, Ruthenium, Palladium und Nickel, wobei solche von Rhodium, Iridium und Ruthenium weiter bevorzugt sind.

Bevorzugte Übergangsmetallverbindungen sind beispielsweise solche der Formel (VIIIa)



10 in der

M für Ruthenium, Rhodium, Iridium und

Y¹ für Chlorid, Bromid, Acetat, Nitrat, Methansulfonat, Trifluormethansulfonat oder Acetylacetonat und

oder Übergangsmetallverbindungen der Formel (VIIIb)



in der

M für Ruthenium, Rhodium, Iridium und

Y² für Chlorid, Bromid, Acetat, Methansulfonat, Trifluormethansulfonat, Tetrafluoroborat, Hexafluorophosphat Perchlorat, Hexafluoroantimonat, Tetra(bis-3,5-trifluormethyl-20 phenyl)borat oder Tetraphenylborat steht und

P für Rhodium und Iridium für 1 und für Ruthenium für 2 steht,

B¹ jeweils für ein C₂-C₁₂-Alken wie beispielsweise Ethylen oder Cycloocten, oder ein Nitril wie beispielsweise Acetonitril, Benzonitril oder Benzylnitril steht, oder

B^{1_2} zusammen für ein (C₄-C₁₂)-Dien wie beispielsweise Norbornadien oder 1,5-Cyclooctadien 25 steht

oder Übergangsmetallverbindungen der Formel (VIIIc)



in der

M für Ruthenium und

B² für Arylreste wie zum Beispiel Cymol, Mesityl, Phenyl oder Cyclooctadien, Norbornadien
5 oder Methylallyl steht

oder Übergangsmetallverbindungen der Formel (VIIId)



wobei

M für Iridium oder Rhodium und

10 Y³ für Chlorid oder Bromid steht und

Me für Lithium, Natrium, Kalium, Ammonium oder organisches Ammonium steht und

oder Übergangsmetallverbindungen der Formel (VIIIf)



wobei

15 M für Iridium oder Rhodium und

B³ für ein (C₄-C₁₂)-Dien wie beispielsweise Norbornadien oder 1,5-Cyclooctadien steht

An für ein nicht oder schwach koordinierendes Anion wie zum Beispiel Methansulfonat, Trifluormethansulfonat, Tetrafluoroborat, Hexafluoro-phosphat Perchlorat, Hexafluoroantimonat, Tetra(bis-3,5-trifluormethylphenyl)borat oder Tetraphenylborat steht.

20 Darüber hinaus sind als Übergangsmetallverbindungen Cyclopentadienyl₂Ru, Rh(acac)(CO)₂, Ir(pyridin)₂(1,5-Cyclooctadien) oder mehrkernige verbrückte Komplexe wie beispielsweise [Rh(1,5-cyclooctadien)Cl]₂ und [Rh(1,5-cyclooctadien)Br]₂, [Rh(Ethen)₂Cl]₂, [Rh(Cycloocten)₂Cl]₂, [Ir(1,5-cyclooctadien)Cl]₂ und [Ir(1,5-cyclooctadien)Br]₂, [Ir(Ethen)₂Cl]₂, und [Ir(Cycloocten)₂Cl]₂ bevorzugt.

25 Ganz besonders bevorzugt werden als Übergangsmetallmetallverbindungen eingesetzt:

[Rh(cod)Cl]₂, [Rh(cod)₂Br], [Rh(cod)₂]ClO₄, [Rh(cod)₂]BF₄, [Rh(cod)₂]PF₆, [Rh(cod)₂]OTf, [Rh(cod)₂]BAr₄ (Ar = 3,5-bistrifluormethylphenyl) [Rh(cod)₂]SbF₆ RuCl₂(cod), [(Cymol)RuCl₂]₂, [(Benzol)RuCl₂]₂, [(Mesityl)RuCl₂]₂, [(Cymol)RuBr₂]₂, [(Cymol)RuI₂]₂, [(Cymol)Ru(BF₄)₂]₂, [(Cymol)Ru(PF₆)₂]₂, [(Cymol)Ru(BAr₄)₂]₂, (Ar = 3,5-bistrifluormethylphenyl), [(Cymol)Ru(SbF₆)₂]₂, [Ir(cod)₂Cl]₂, [Ir(cod)₂]PF₆, [Ir(cod)₂]ClO₄, [Ir(cod)₂]SbF₆ [Ir(cod)₂]BF₄, [Ir(cod)₂]OTf, [Ir(cod)₂]BAr₄ (Ar = 3,5-bistrifluormethylphenyl) RuCl₃, RhCl₃, [Rh(nbd)Cl]₂, [Rh(nbd)₂Br], [Rh(nbd)₂]ClO₄, [Rh(nbd)₂]BF₄, [Rh(nbd)₂]PF₆, [Rh(nbd)₂]OTf, [Rh(nbd)₂]BAr₄ (Ar = 3,5-bistrifluormethylphenyl) [Rh(nbd)₂]SbF₆ RuCl₂(nbd), [Ir(nbd)₂]PF₆, [Ir(nbd)₂]ClO₄, [Ir(nbd)₂]SbF₆ [Ir(nbd)₂]BF₄, [Ir(nbd)₂]OTf, [Ir(nbd)₂]BAr₄ (Ar = 3,5-bistrifluormethylphenyl), Ir(pyridin)₂(nbd),
10 RuCl₃, [Ru(DMSO)₄Cl₂], [Ru(CH₃CN)₄Cl₂], [Ru(PhCN)₄Cl₂], [Ru(cod)Cl₂]_n, [Ru(cod)(Methallyl)₂] und [Ru(acetylacetonat)₃].

Besonders bevorzugte Übergangsmetallkomplexe sind solche der Formeln (VIIIa,b,c)

15	[M(I)Hal] ₂	(VIIIa)
	[M(cod)(I)An	(VIIIb)
	[M(nbd)(I)An	(VIIIc)

in denen

M für Rhodium oder Iridium steht und

Hal für Chlorid, Bromid oder Iodid und

(I) für eine Verbindung der Formel (I) steht und

20 An für ein nicht oder schwach koordinierendes Anion wie zum Beispiel Methansulfonat, Trifluormethansulfonat, Tetrafluoroborat, Hexafluoro-phosphat Perchlorat, Hexafluoro-antimonat, Tetra(bis-3,5-trifluormethylphenyl)borat oder Tetraphenylborat steht und

Verbindungen der Formeln (IXa,b,c,d,e,f)

25	[Ru(AcO) ₂ (I)]	(IXa)
	[Ru ₂ Cl ₄ (I) ₂ NEt ₃]	(IXb)
	[RuHal(I)(AR)] ₂	(IXc)
	[Ru(I)](An) ₂	(IXd)



in denen

Hal für Chlorid, Bromid oder Iodid und

5 (I) für eine Verbindung der Formel (I) steht und

An für ein nicht oder schwach koordinierendes Anion wie zum Beispiel Methansulfonat, Trifluormethansulfonat, Tetrafluoroborat, Hexafluoro-phosphat Perchlorat, Hexafluoroantimonat, Tetra(bis-3,5-trifluormethylphenyl)borat oder Tetraphenylborat steht und

10 R^{'''} jeweils unabhängig für C₁-C₆-Alkyl steht und

Diamin für chirale 1,2-Diamine steht, die vorzugsweise ausgewählt sind aus der Gruppe (S,S) und (R,R)-1,2-Diphenyl-ethylen-diamin und (R)- oder (S)-1,1-Bis(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,2-butandiamin und

15 AR für einen Arenliganden steht, der vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe Benzol, p-Cymol und Mesitylen.

Die Herstellung solcher Komplextypen ist prinzipiell bekannt und beispielsweise analog zu Chemistry Letters, 1851, 1989; J. Organomet. Chem., 1992, 428, 213 (VIIIa,b,c); J. Chem. Soc., Chem. Commun., 922, 1985 (IXa,b,c,d), EP-A 945 457 (IXe) und Pure Appl. Chem., Vol. 71,8,1493-1501, 1999 (IXf) möglich.

20 Die erfindungsgemäßen Übergangsmetallkomplexe und Katalysatoren eignen sich insbesondere für den Einsatz in einem Verfahren zur Übergangsmetallkatalysierten Herstellung von enantiomerangereicherten Verbindungen und für C=C-Doppelbindungsomerisierungen, das von der Erfindung ebenfalls umfasst ist.

Dabei können sowohl isolierte Übergangsmetallkomplexe wie zum Beispiel solche der Formeln (VIIIa-c) und (IXa-e) als auch in situ hergestellte Übergangsmetallkomplexe eingesetzt werden, wobei letztere bevorzugt sind.

Bevorzugt werden die Übergangsmetallkomplexe und Katalysatoren für asymmetrische Hydrogenierungen eingesetzt. Bevorzugte asymmetrische Hydrogenierungen sind beispielsweise Hydrogenierungen von prochiralen C=C-Bindungen wie zum Beispiel prochirale Enamine, Olefine,

Enolether, C=O-Bindungen wie zum Beispiel prochirale Ketone und C=N-Bindungen wie zum Beispiel prochirale Imine. Besonders bevorzugte asymmetrische Hydrogenierungen sind Hydrogenierungen von prochiralen Ketonen wie insbesondere alpha- und beta-Ketoestern wie beispielsweise Chloracetessigsäuremethyl- oder ethylester sowie Acetessigsäuremethyl- oder ethylester.

Die Menge der eingesetzten Übergangsmetallverbindung oder des eingesetzten Übergangsmetallkomplexes kann dabei beispielsweise 0.001 bis 5 mol-%, bezogen auf das eingesetzte Substrat betragen, bevorzugt sind 0.01 bis 2 mol-%.

Die erfindungsgemäß herstellbaren enantiomerenangereicherten Verbindungen eignen sich insbesondere zur Herstellung von Agrochemikalien, Pharmazeutika oder Zwischenprodukten davon.

Der Vorteil vorliegender Erfindung ist, dass mit Hilfe der erfindungsgemäßen Katalysatoren Enantioselektivitäten und Aktivitäten erreicht werden, die bislang mit ähnlichen Katalysatoren nicht erzielbar waren.

BeispieleBeispiel 1

Herstellung von (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dihydroxybiphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxid)

In eine Lösung von 8 g (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dimethoxybiphenyl-2,2'-diyl]bis(diphenyl-phosphinoxid) in 160 ml über CaH_2 getrocknetem Methylenchlorid, die in einem Rührgefäß unter Feuchtigkeitsausschluss auf -78°C gekühlt wurde, tropfte man 3,4 ml BBr_3 (= 8,77 g) unter Rühren ein und hielt die Reaktionsmischung 1 Stunde bei dieser Temperatur. Dann ließ man die Temperatur innerhalb von 2 Stunden auf Raumtemperatur ansteigen und rührte bei dieser Temperatur weitere 24 Stunden. Unter Eiskühlung wurden anschließend unter guter Durchmischung innerhalb 1 Stunde insgesamt 50 ml Wasser zugetropft, danach wurde das Methylenchlorid abdestilliert und nach Zugabe von weiteren 110 ml Wasser 6 Stunden unter Rühren bei 80°C gehalten. Nach dem Abkühlen auf RT wurde der entstandene Niederschlag über eine Glasfilterfritte abgesaugt, mit 100 ml Wasser und danach mit 200 ml Methylenchlorid unter intensiver Durchmischung ausgewaschen. Nach dem trocknen des verbleibenden Produktes erhielt man 6,3 g (= 82 % d.Th.) reines (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dihydroxybiphenyl-2,2'-diyl]bis(diphenyl-phosphinoxid), Fp. 236 - 237°C.

Man erhält neben 38 mg des eingesetzten Zwischenproduktes 123 mg (S)-cis-Verbindung der oben angegebenen Formel.

Fp. 126°C - 128°C , $[\alpha]_D = + 57,6^\circ$ ($c = 1,0, \text{CHCl}_3$) und

20 118 mg der (S)-trans-Verbindung der oben angegebenen Formel.

Fp. 141°C - 142°C , $[\alpha]_D = - 48,4^\circ$ ($c = 1,4, \text{CHCl}_3$).

Beispiel 2

Herstellung von cis- und trans-(S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,4-but-2-en-dioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxid)

25 Eine Mischung von 0,50 g (0,76 mmol) (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dihydroxybiphenyl-2,2'-diyl]bis(diphenyl-phosphinoxid) und von 0,42 g (3,04 mmol) Kaliumcarbonat in 10 ml DMF wird 30 Minuten bei Raumtemperatur intensiv gerührt. Unter weiterem intensiven Rühren werden 0,223 g (3,04 mmol) Allylchlorid hinzugegeben und diese Mischung 26 Stunden bei 40°C gehalten. Anschließend wird das Reaktionsgemisch analog der in Beispiel 1 angegebenen Verfahrensweise aufgearbeitet. Man erhält neben 0,136 g des eingesetzten Dichlordihydroxbiphenylphosphinoxids

und 58 mg einer Mischfraktion aus Monoallyloxy- und Bisallyloxy-dichlorbisphenylbisphosphinoxid 0,395 g reines (S)-[6,6'-Bisallyloxy-5,5'-dichlorbiphenyl-2,2'-diyl]bis(diphenyl-phosphinoxid).

Fp. 214°C - 215°C (Z.), $[a]_D = -56,8^\circ$ ($c = 1,0, \text{CHCl}_3$).

- 5 Zu einer Lösung von 18 mg Grubbs Katalysator, 1. Generation, in 40 ml trockenem CH_2Cl_2 werden unter Röhren während einer Stunde bei Raumtemperatur und unter Argonatmosphäre 295 mg des oben beschriebenen Zwischenproduktes, gelöst in 40 ml CH_2Cl_2 zugetropft. Danach wird die Mischung 5 Stunden bei 40°C unter Rückfluss und über 24 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Anschließend wird durch Röhren unter Luft, (1 Stunde), der Katalysator zerstört und das
- 10 erhaltene Produktgemisch über Kieselgel filtriert und das Rohprodukt analog der Verfahrensweise in Beispiel 1 chromatographisch aufgetrennt.

Beispiel 3

Herstellung von (R)-(1,4-But-2-endioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxid)

- 15 Eine Mischung von 4,1 g (6,99 mmol) (R)-(6,6'-Dihydroxybiphenyl-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphinoxid) und 3,85 g (27,96 mmol) Kaliumcarbonat in 50 ml Dimethylformamid werden 1 Stunde intensiv bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden zu der weiter intensiv gerührten Mischung 0,96 g (7,69 mmol) cis-1,1-Dichlor-but-2-en gelöst in 5,0 ml DMF zugetropft und die Mischung weitere 12 Stunden bei RT und 8 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch filtriert.

- 20 Aus dem abfiltrierten Niederschlag erhält man nach Ansäuern mit 2N Salzsäure 0,71 g des eingesetzten Dihydroxybisphenylbisphosphinoxids unverändert in reiner Form zurück.

- 25 Das Filtrat wird bei 0,5 mbar unter Erwärmen auf 60°C sorgfältig zur Trockene gebracht und anschließend in 60 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Nach 12 Stunden wird unter Zusatz von Kieselgel als Filtrierhilfsmittel diese Lösung filtriert. Aus dem abfiltrierten Festprodukt werden weitere 0,13 g des eingesetzten Bisphosphinoxides zurückgewonnen.

Das Filtrat wird eingedampft, man erhält 3,41 g eines Rohproduktes, das durch Chromatographie aufgetrennt wird, (Kieselgel Merck Typ 9385, Eluent: Ethylacetat/Methanol/Wasser, 500:50:5). Man erhält 2,76 g reines Produkte der oben angegebenen Formel.

Fp. 116°C - 118°C, $[a]_D = -161,1^\circ$ ($c = 1,0, \text{CHCl}_3$).

Beispiel 4

Analog zu Beispiel 3 wird (S)-cis-[6,6'-(1,6-hex-3-endioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxid)

Fp. 234°C - 235°C, $[\alpha]_D = -99^\circ$ (c = 0,5, EtOH).

5 Beispiel 5

Analog zu Beispiel 3 wird (R)-trans-[6,6'-(1,4-but-2-endioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxid)

Fp. 192°C - 194°C (Z), $[\alpha]_D = +86,8^\circ$ (c = 0,5, CHCl₃).

Beispiel 6**10 Herstellung von (R)-cis-[6,6'-(1,4-But-2-endioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin**

Das Phosphinoxid aus Beispiel 3 (0,686 g, 1 mmol) wurde mit Xylol (18 ml) unter Argon vorgelegt, die resultierende Mischung zunächst mit Tri-(n-butyl)amin (3,5 ml, 15 mmol) und Trichlorsilan (1,5 ml, 15 mmol) versetzt und dann für 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Es wurde abkühlen gelassen, mit entgaster NaOH-Lösung (30%, 15 ml) kurz nachgerührt, 25 ml entgastes Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde 3 mal mit Methyl-tert.-butylether (10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zunächst mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und dann über MgSO₄ getrocknet. Das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und man erhielt das Produkt als farbloses Pulver.

Ausbeute: 95 % d.Th.

20 Beispiel 7**Herstellung von (S)-cis-[6,6'-(1,4-Hex-3-endioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin**

Das Phosphinoxid aus Beispiel 4 wurde völlig analog zu Beispiel 6 reduziert und in einer Ausbeute von 91 % erhalten.

Beispiel 8**25 Herstellung von (S)-cis-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,4-but-2-endioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin**

Das Phosphinoxid aus Beispiel 2 wurde völlig analog zu Beispiel 6 reduziert und in einer Ausbeute von 94 % erhalten.

Enantioselektive Hydrierung von Acetessigsäuremethylester (S1)

Beispiel 9

5 (S)-cis-[6,6'-(1,4-Hex-3-endioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin (4,4 mg, 2 mol %), RuCl₃ (1,4 mg, 1 mol-%) und 75 mg S1 wurden in Methanol (1,3 ml) vorgelegt und die Mischung unter einem Wasserstoffdruck von 10 bar für 23 h auf 50°C erhitzt. Nach dieser Zeit wurde eine Enantiomerenreinheit des Produktes von 97,3 % ee ermittelt.

Beispiel 10

10 (R)-cis-[6,6'-(1,4-But-2-endioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin (4,4 mg, 2 mol %), RuCl₃ (1,4 mg, 1 mol-%) und 75 mg S1 wurden in Methanol (1,3 ml) vorgelegt und die Mischung unter einem Wasserstoffdruck von 10 bar für 23 h auf 50°C erhitzt. Nach dieser Zeit wurde eine Enantiomerenreinheit des Produktes von 98,6 % ee ermittelt.

Beispiel 11

15 (S)-cis-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,4-but-2-endioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin (4,4 mg, 2 mol %), RuCl₃ (1,4 mg, 1 mol-%) und 75 mg S1 wurden in Methanol (1,3 ml) vorgelegt und die Mischung unter einem Wasserstoffdruck von 10 bar für 5 h auf 50°C erhitzt. Nach dieser Zeit wurde eine Enantiomerenreinheit des Produktes von 98,3 % ee ermittelt.

Beispiel 12 (zum Vergleich)

20 (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dimethoxy-biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin (4,4 mg, 2 mol %), RuCl₃ (1,4 mg, 1 mol-%) und 75 mg S1 wurden in Methanol (1,3 ml) vorgelegt und die Mischung unter einem Wasserstoffdruck von 10 bar für 23 h auf 50°C erhitzt. Nach dieser Zeit wurde eine Enantiomerenreinheit des Produktes von 96,4 % ee ermittelt.

Beispiel 13

25 Herstellung von (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxid)

Zu einer unter Verwendung eines Intensivrührers effektiv durchmischten Lösung bzw. Suspension von 5,0 g (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dihydroxybiphenyl-2,2'-diyl]bis(diphenyl-phosphinoxid) und von 4,2 g Kaliumcarbonat in 75 ml DMF wurden bei 22°C 1,69 g 1,3-Dibrompropan zugegeben.

Danach wurde das Reaktionsgemisch weitere 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert. Aus dem Filtrat wurde durch Vakuumdestillation das Lösungsmittel entfernt. Das als Nebenprodukt entstandene (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-bis(3-brompropoxy)biphenyl-2,2'-diyl]bis(diphenyl-phosphinoxid) (0,34 g) wurde chromatographisch abgetrennt, (Kieselgel Merck 5 Typ 9385, Eluent: Ethylacetat/Hexan/Methanol, 10:1:1). Das Hauptprodukt erhielt nach dieser Chromatographie noch als Verunreinigung eine geringe Menge des eingesetzten Substrates. Zur Entfernung dieser Verunreinigungen wurde dieses Produkt in 40 ml DMF gelöst, 160 mg Kaliumcarbonat und 0,15 ml Bromessigsäuremethylester hinzugefügt und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels durch Abdampfen im Vakuum wurde das erhaltene Produkt unter den gleichen Bedingungen wie zuvor angegeben chromatographisch aufgetrennt. Man erhielt 4,0 g reines Produkt der oben angegebenen Formel.

Fp. 135° - 137°C $[\alpha]_D = + 151,3^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃).

Beispiel 14

15 Herstellung von (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,4-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxid)

Zu einer unter Verwendung eines Intensivrührers effektiv durchmischten Lösung bzw. Suspension von 1,0 g (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dihydroxybiphenyl-2,2'-diyl]bis(diphenyl-phosphinoxid) und von 0,84 g Kaliumcarbonat in 25 ml DMF wurden bei 22°C 0,329 g 1,4-Dibrombutan zugegeben. 20 Danach wurde das Reaktionsgemisch zunächst 12 Stunden bei Raumtemperatur und anschließend weitere 36 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend wurde das erhaltene Produktgemisch filtriert und aus dem Filtrat durch Vakuumdestillation das Lösungsmittel entfernt.

Das so erhaltene Produkt wurde chromatographisch aufgetrennt, (Kieselgel Merck Typ 9385, Eluent: Ethylacetat/Hexan/Methanol, 75:1,5:1,0). Man erhielt 0,67 g reines Produkt der oben der 25 oben angegebenen Formel.

Fp. 138° - 140°C $[\alpha]_D = + 15,2^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃).

Beispiel 15

Herstellung der Stereoisomeren von (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxid)

30 Eine Lösung bzw. Suspension von 250 mg (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dihydroxybiphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxid) und von 210 mg Kaliumcarbonat sowie von 90 mg racemischen 1,3-

Dibrombutan in 5,0 ml DMF wurden 12 Stunden bei Raumtemperatur und anschließend 10 Stunden bei 80°C intensiv gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das erhaltene Filtrat bis zur Trockne im Vakuum eingeengt. Aus dem erhaltenen Rohprodukt wurden durch Chromatographie zwei reine Diasteromere, die jeweils der oben angegebenen Formel entsprechen, 5 in reiner Form isoliert, (Kieselgel Merck Typ 9385, Eluent: Ethylacetat/Hexan/Methanol, 75,0:1,5:1,0).

Diasteromer 4A, (64 mg):

Fp. 132° - 135°C $[\alpha]_D = + 62,4^\circ$ (c = 1,0, CHCl_3).

Diasteromer 4B, (42 mg):

10 Fp. 118° - 119°C $[\alpha]_D = + 137,7^\circ$ (c = 1,0, CHCl_3).

Beispiel 16

Herstellung von (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,4-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin

Das Phosphinoxid aus Beispiel 14 (0,687 g, 1 mmol) wurde mit Xylol (18 ml) unter Argon vorgelegt, die resultierende Mischung zunächst mit Tri-(n-butyl)amin (3,5 ml, 15 mmol) und 15 Trichlorsilan (1,5 ml, 15 mmol) versetzt und dann für 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Es wurde abkühlen gelassen, mit entgaster NaOH-Lösung (30%, 14 ml) kurz nachgerührt, 20 ml entgastes Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde 4 mal mit Methyl-tert.-butylether (MTBE) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zunächst mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und anschließend über MgSO_4 getrocknet. Das organische Lösungsmittel 20 wurde im Vakuum entfernt und man erhielt das Produkt als farbloses Pulver.

Ausbeute: 97 % d.Th.

^{31}P -NMR (161.9 MHz, CDCl_3): - 13.61 ppm.

Beispiel 17

Herstellung von (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin 25

Exakt analog zu Beispiel 16 wurde das Produkt in 98 % Ausbeute erhalten.

^{31}P -NMR (161.9 MHz, CDCl_3): - 10.91 ppm.

Enantioselektive Hydrierungen von Chloracetessigsäureethylester (S2) und Acetessigsäuremethylester (S3)

Beispiel 18

5 (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin (3,2 mg, 0,02 mol %), [(p-Cumol)RuCl]₂ (1,5 mg, 0,01 mol-%) und 4 g S2 wurden in Ethanol (10ml) vorgelegt und die Mischung unter einem Wasserstoffdruck von 90 bar für 1 h auf 80°C erhitzt. Nach dieser Zeit wurde eine Enantiomerenreinheit des Produktes von 96,5 % ee ermittelt.

Beispiel 19 (zum Vergleich)

10 (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dimethoxy-biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin (3,2 mg, 0,02 mol %), [(p-Cumol)RuCl]₂ (1,5 mg, 0,01 mol-%) und 4 g S2 wurden in Ethanol (10ml) vorgelegt und die Mischung unter einem Wasserstoffdruck von 90 bar für 1 h auf 80°C erhitzt. Nach dieser Zeit wurde eine Enantiomerenreinheit des Produktes von 95,1 % ee ermittelt.

Beispiel 20

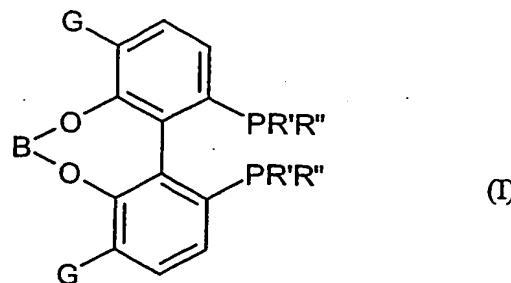
15 (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,4-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin (4,4 mg, 2 mol %), RuCl₃ (1,4 mg, 1 mol-%) und 75 mg S3 wurden in Methanol (1,3 ml) vorgelegt und die Mischung unter einem Wasserstoffdruck von 10 bar für 5 h auf 50°C erhitzt. Nach dieser Zeit wurde eine Enantiomerenreinheit des Produktes von 97,1 % ee ermittelt.

Beispiel 21 (zum Vergleich)

20 (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dimethoxy-biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin (4,4 mg, 2 mol %), RuCl₃ (1,4 mg, 1 mol-%) und 75 mg S3 wurden in Methanol (1,3 ml) vorgelegt und die Mischung unter einem Wasserstoffdruck von 10 bar für 5 h auf 50°C erhitzt. Nach dieser Zeit wurde eine Enantiomerenreinheit des Produktes von 96,4 % ee ermittelt.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I),



5 in der B für eine bivalente Gruppierung der Formel $-(CHR^1)_n-(R^2C=CR^3)-(CHR^4)_m$ steht, wobei R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl, und n und m jeweils unabhängig voneinander für null oder eine ganze Zahl von 1 bis 8 stehen, wobei jedoch die Summe aus n und m 1 bis 8 beträgt und in der weiterhin

10 G für Chlor oder Wasserstoff und

R' und R" jeweils unabhängig voneinander für Aryl oder Alkyl stehen oder

15 in der B für eine bivalente Gruppierung der Formel $-(CHR^1)_n-(CR^2R^3)_m-(CHR^4)_o$ steht, wobei R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl, vorzugsweise für C₁-C₆-Alkyl stehen, und n, m und o jeweils unabhängig voneinander für null oder eine ganze Zahl von 1 bis 8 stehen, wobei jedoch die Summe aus n, m und o 1 bis 8, vorzugsweise 3 oder 4, beträgt, und in der weiterhin

20 G für Chlor und

R' und R" jeweils unabhängig voneinander für Aryl oder Alkyl stehen.

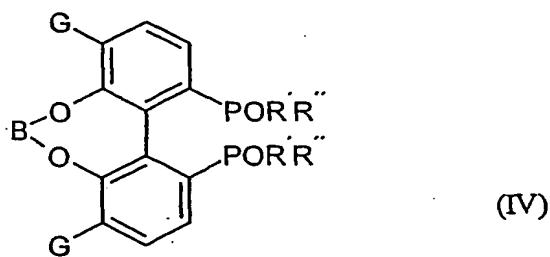
2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R¹, R², R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl und n-Pentyl stehen.

25 3. Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass R' und R'' jeweils unabhängig voneinander für C₃-C₈-Alkyl oder C₅-C₁₀-Aryl stehen, das nicht, einfach oder mehrfach mit Resten substituiert sind, die ausgewählt sind aus der Gruppe Chlor, Fluor, Cyano, Phenyl, C₁-C₆-Alkoxy und C₁-C₆-Alkyl.

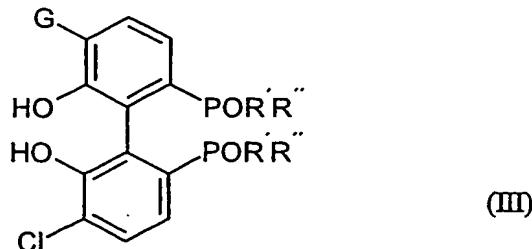
4. Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 und 3, dadurch gekennzeichnet, dass es folgende sind:

(R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-phenyl)-phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-cyclohexyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethylphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-4-fluorphenyl)phosphin sowie (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butylphenyl)-phosphin sowie die entsprechenden trans-Verbindungen, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-phenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-cyclohexyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethylphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-4-fluorphenyl)phosphin sowie (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butylphenyl)-phosphin, die stereoisomeren (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphine], die stereoisomeren (R) und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphine) sowie beliebige Mischungen der Enantiomeren.

25 5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IV),



in der B, G, R' und R'' die in Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzen, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel (III)



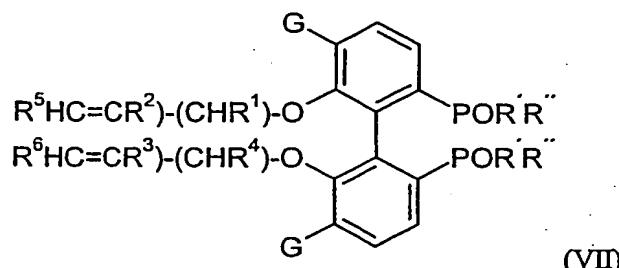
mit einer Verbindung der Formel (VIa) oder (VIb) oder sukzessive mit zwei verschiedenen Verbindungen der Formeln (VIa) und (VIb)



in denen X^3 und X^4 jeweils für Chlor, Brom, Iod oder ein Sulfonat stehen und

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die in Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzen und R^5 und R^6 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder $C_1\text{-}C_4$ -Alkyl stehen

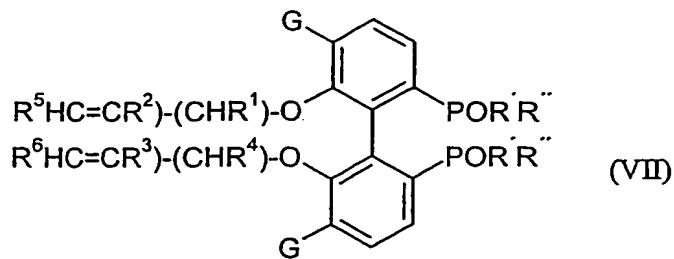
zu Verbindungen der Formel (VII) umgesetzt werden



und die Verbindungen der Formel (VII) dann in Gegenwart eines Olefin-Metathesekatalysators in Verbindungen der Formel (IV) überführt werden.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formel (VII) anschließend zu Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 reduziert werden.

15 7. Verbindungen der Formel (VII)

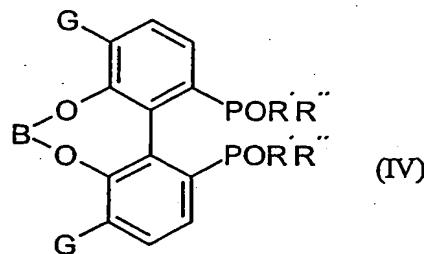


in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R' und R'' die in Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzen und R^5 und R^6 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl stehen.

8. Verbindungen nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es folgende sind:

(R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(bis-allyloxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-cyclohexyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(bis-allyloxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(bis-allyloxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethylphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(bis-allyloxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(bis-allyloxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-4-fluorphenyl)phosphinoxid sowie (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(bis-allyloxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butylphenyl)phosphinoxid.

9. Verbindungen der Formel (IV)



15

in der B, R' und R'' die in Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzen.

10. Verbindungen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass es folgende sind:

(R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-en-dioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-cyclohexyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-en-dioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-

6,6'-(cis-1,4-but-2-en-dioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethylphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-en-dioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-en-dioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-4-fluorphenyl)phosphinoxid sowie (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-en-dioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butylphenyl)phosphinoxid sowie die jeweiligen trans-Verbindungen sowie (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-cyclohexyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethylphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-4-fluorphenyl)phosphinoxid sowie (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butylphenyl)phosphinoxid, die stereoisomeren (R)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxide), die stereoisomeren (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxide) sowie beliebige Mischungen der Enantiomeren.

11. Übergangsmetallkomplexe enthaltend Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.

20 12. Katalysatoren enthaltend Übergangsmetallkomplexe nach Anspruch 11.

13. Verfahren zur übergangsmetallkatalysierten Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass es in Gegenwart von Katalysatoren gemäß Anspruch 13 durchgeführt wird.